UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1954 — N° 50

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU COMA HEPATIQUE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 12 Juillet 1954

par

MAOUCHE Mohand Amokrane

Né le 11 Août 1925, à BENI-OUGHLIS (Soummam)

MEMBRES DU JURY :

MM. THIODET, Professeur de Médecine légale et de Médecine du travail	Président
SARROUY, Doyen de Faculté, Professeur à la Clinique Médicale Infantile	Juges
MICHAUX, Maître de Conférences Agrégé (Médecine Légale et Médecine du Travail)	
FABREGOULE, Agrégé (Médecine)	

1954

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1954 — N° 50

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU COMA HEPATIQUE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 12 Juillet 1954

par

MAOUCHE Mohand Amokrane

Né le 11 Août 1925, à BENI-OUGHLIS (Soummam)

MEMBRES DU JURY :

MM. THIODET, Professeur de Médecine légale et de Médecine du travail	Président
SARROUY, Doyen de Faculté, Professeur à la Clinique Médicale Infantile	Juges
MICHAUX, Maître de Conférences Agrégé (Médecine Légale et Médecine du Travail)	
FABREGOULE, Agrégé (Médecine)	

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY (O. ✻ ⚙ ⚕, I. ☤ OS).
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⚕, I. ☤).
	LAFFONT (C. ✻, ⚕, I. ☤ O.S)
	LEBON (C. ✻, ⚕, I. ☤).
Assesseur	ROQUES (I. ☤).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (C. ✻, ⚕, I. ☤ O.S.).
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, ⚕, I. ☤ OS)
Histologie et embryologie	KEHL (✻, I. ☤).
Chimie biologique et médicale	GRANGAUD (I. ☤).
Matière médicale	FOURMENT (O. ✻, I. ☤, M. A.).
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (C. ✻, ⚕, I. ☤, OS).
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (C. ✻, ⚕, I. ☤).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ☤).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ☤).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⚕, I. ☤).
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA (⚕, A. ☤).
Anatomie	RIBET (de) (O. ✻, ⚕, I. ☤).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (O. ✻ ⚙ ⚕, I. ☤ OS).
Clinique ophtalmologique et ophtalmologie intertropicale	LARMANDE
Chimie générale pharmaceutique	N...
Clinique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ☤).
Clinique thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale	GOINARD (I. ☤).
Hygiène et clinique des maladies des pays chauds	LACROIX (✻, ⚕, I. ☤, O.S.).
Hydrologie et Climatologie	GIBERTON (✻, I. ☤).
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. (⚕, A. ☤).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚕, I, ☤).
Pharmacie chimique et toxicologie.	MONNET (I. ☤).
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX (✻, ⚕, A. ☤).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ☤).
Médecine légale et médecine du travail	THIODET (✻, ⚕, I. ☤).
Bactériologie	FABIANI (A. ☤).
Clinique urologique	SABADINI (⚕, I. ☤).
Botanique	ROQUES (I. ☤).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD (✻).
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⚕, A. ☤).
Pathologie chirurgicale	VERGOZ (✻, ⚕, A. ☤, O.S.).
Accouchement et Obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⚕, I. ☤).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. CHARDON (A. ☤).
Maître de conférences agrégé.

M. CHECHAN (I. ☤).
Maître de conférences.

M. JAHIER (I. ☤).
Agrégé.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, ⚕, I. ☤).
COURRIER (O. ✻, ⚕, I. ☤).
LEBLANC (✻, ⚕, I. ☤).
POROT (✻, I. ☤).

MM. ABOULKER (✻, ⚕, I. ☤).
RAYNAUD M. (✻, ⚕, I. ☤).
WEBER (I. ☤).
TOULANT (O. ✻, ⚕. I. ☤.).

MAITRES DES CONFERENCES AGREGES

Pharmacie	MM. COLLET.
Médecine légale et Médecine du Travail	MICHAUX.

AGREGES

Accouchement	MM. EZES.
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
	CHOUSSAT.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	BREHANT.
	LAGROT.
	LIARAS (A. ☤).
Anatomie	AUBANIAC.
	BOURGEON (⚕, A. ☤, C.S.).
Histologie et embryologie	N...
Chimie médicale	LISSITZKI.
Anatomie pathologique	LAFFARGUE.
Histoire naturelle pharmaceutique	STANISLAS.
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-syphiligraphie	MARILL.
Bactériologie	VARGUES.
Chimie générale pharmaceutique	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✻, ⚕).
Ophtalmologie	N...
Odonto-stomatologie	PERI (✻, A. ☤, C.S.).
Parasitologie et Zoologie médicale	JACQUEMIN.
Hygiène	N...
Urologie	DUCASSOU.
Electro Radiologie	TILLIER (✻.).

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'HIPPOCRATE, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

A MON PERE ET A MA MERE

Avec l'affectueuse gratitude d'un fils profondément pénétré de toute la tendresse et l'abnégation dont vous avez su entourer par votre sacrifice la vie et les études.

A MES FRERES ET SŒURS

A MES PARENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur THIODET

Qui a bien voulu nous consentir l'honneur et le soin d'entreprendre cette modeste étude,

Par son large accueil au sein de ses services, il a grandement éclairé notre effort.

Par son enseignement exact et judicieux, l'acuité de son sens clinique, sa compréhension toute bienveillante et ses précieux encouragements, il a contribué pour une part essentielle à notre formation médicale.

Qu'il veuille bien trouver ici le fidèle reflet de notre respectueuse reconnaissance alliée à notre inaltérable dévouement.

A Monsieur le Professeur SARROUY

Doyen de la Faculté de Médecine

Par la précision et la clarté de ses cours brillants, il suscita en nous pour la pédiatrie un intérêt toujours renouvelé.

Pendant toute la durée de nos études, il a été à notre égard le maître indulgent aux avis éclairés et empreints de sollicitude.

Aussi, tenons-nous à lui exprimer l'assurance de notre plus vif et sincère attachement.

À Monsieur le Professeur Agrégé MICHAUX

Qui s'est attaché par ses leçons magistrales à nous inculquer les notions fondamentales de la science médico-légale.

Que cet ouvrage lui apporte les vibrants remerciements de l'élève au maître clairvoyant et consciencieux qu'il se montra toujours envers nous.

A Monsieur le Professeur Agrégé FABREGOULE

En témoignage de reconnaissance pour la qualité supérieure de son enseignement et en gage de gratitude pour la place prépondérante qu'il s'est assignée dans l'acquisition de nos connaissances médicales.

Qu'il sache lire dans ces lignes l'expression de notre respectueuse admiration.

Au Docteur BAQUES

Qui m'a inspiré le thème de ce travail et guidé de ses pertinents conseils.
Par sa sollicitude constante et toute amicale, il m'a été d'un précieux secours.
Qu'il trouve ici la traduction de notre indéfectible reconnaissance.

A MES AMIS

Je dédie cette thèse.

HISTORIQUE

Signalées en premier lieu, dès la plus haute antiquité, par Hippocrate, Galien, Arêtée de Cappadoce, les intéréactions hépato-nerveuses ne constituèrent vraiment un objet d'étude sérieuse et détaillée, après bien des tâtonnements, qu'à compter du XIX^{me} siècle, stade au début duquel les recherches conjuguées de Pinel, Esquiriol, Delajet et Bergman aboutirent à l'apparition d'une motion jusqu'alors ignorée dite de substratum anatomo-histologique.

Un peu plus tard, l'importante thèse de Raphely, dont les sources d'inspiration remontent en majeure partie à l'œuvre pertinente de Perret parue en 1889 et consécutive également aux remarquables travaux d'Auguste Fabre publiés en 1880, sur les accidents nerveux des Cirrhotiques, opéra une mise au point nécessaire de l'ensemble des premières investigations déjà réalisées sur les syndromes hépato-nerveux.

Cependant, il fallut attendre les communications et mémoires de Klippel, en 1892 et 1897, et Lhermitte qui sut clairement condenser dans un traité édité en 1908 tout un faisceau d'idées sur les

polynévrites alcooliques, pour voir l'étude des connexions pathologiques foie-système nerveux aborder enfin sa phase rationnelle.

Un peu auparavant, la thèse de Léopold Levy, publiée en 1896, tout en s'attachant à procéder à une classification méthodique et par ailleurs fort séduisante des troubles nerveux de l'insuffisance hépatique, a enrichi d'observations originales le thème essentiel de l'hépato-toxémie nerveuse.

Pour clore cette période, la communication de Castaigne et Sainton, axée sur la coexistence de la cirrhose alcoolique avec les névrites périphériques, suscita toute une série d'articles dont il convient de signaler, avec les thèses de Lemasson (1904) et Guillaumot (1907), les plus caractéristiques, ceux de Porot et Froment parus en 1907.

Après une certaine accalmie où la question sembla disparaître du champ de l'actualité médicale, un regain d'intérêt se manifesta lorsque Raymond, Lejoune et Lhermitte en 1911, puis Wilson en 1912 se livrèrent activement à une étude poussée de divers syndromes présentant une cirrhose hépatique et des lésions des noyaux gris centraux. De fréquentes observations, précisées par des autopsies de dégénérescences hépato-lenticulaires de Wilson, des états parkinsonniens post-encéphaliques, ont effectivement établi l'existence de lésions non douteuses d'hépatite dans les syndromes neurologiques.

C'est alors que se fit jour, avec une acuité sans cesse accrue, l'impérieuse nécessité d'assigner aux troubles hépato-nerveux une explication pathogénique précise, souci qui détermina le déclen-

chement du vaste plan d'investigations de la phase expérimentale. Procédant de cet ordre d'idées, les opiniâtres travaux de Baruk et Camus, de Cornil et J. Paillas servirent d'assise raisonnée à tout un échaffaudage d'hypothèses pathogéniques absolument nouvelles dont les répercussions sensibles élargirent singulièrement le cadre et la portée de cette intéressante étude.

Condensant intelligemment cet ensemble quelque peu complexe en une vue générale objective de la question, Noël Fiessinger se résuma dans un excellent mémoire paru en 1938 dans le « Journal des praticiens ». Pour lui, les syndromes hépato-nerveux conditionnés par des altérations fonctionnelles ou lésionnelles de la glande hépatique revêtent une extrême importance. De même il insiste particulièrement sur le rôle déterminant du foie au cours de la polypeptidolyse et fournit concurremment avec Olivier et Herbain la preuve de la polypeptidotoxie méningée.

Une année plus tard, en Juin 1939, Cornil s'attache à édifier une classification des syndromes hépato-nerveux.

Nous y rencontrons en premier lieu le cortège des manifestations encéphaliques et médullaires, comme le coma hépatique, les syndromes hépato-striés et les troubles médullaires divers. Puis se situent les névrites des hépatiques, suivies du cas des réactions méningées et complétées enfin par l'ensemble des manifestations mentales.

En définitive, on ne peut que déplorer que les manifestations centrales encéphaliques en général et le coma hépatique en particulier se signa-

lent par la rareté regrettable de leurs descriptions cliniques, l'absence à peu près totale d'une interprétation pathogénique satisfaisante et surtout l'extrême gravité de leur pronostic, faits capitaux qui ne peuvent qu'inciter le chercheur à leur témoigner sans relâche l'intérêt majeur et soutenu qu'ils exigent par eux-mêmes.

CADRE NOSOLOGIQUE

Quelques précisions sont nécessaires à la compréhension du terme de Coma hépatique.

Sous ce nom, on désigne l'association d'une perte de conscience et d'une insuffisance hépatique. Pour Cachera et Caroli :

« Le coma hépatique est le point d'aboutissement commun des types cliniques divers de l'insuffisance hépatique mortelle ».

Ainsi l'insuffisance hépatique confère à ce coma ses caractéristiques cliniques, bio-chimiques et thérapeutiques; elle conditionnera évidemment notre classement nosologique.

Opérons pour ce faire une double discrimination, selon que l'insuffisance hépatique est aiguë ou chronique.

A) *L'atteinte hépatique est aiguë :* ce tableau est réalisé au cours de l'hépatite infectieuse et toxique, de l'hépatite suraiguë, de la maladie de Rokitansky.

Dans le cadre de cette étude, il s'avère néces-

saire d'isoler un groupe particulier : celui des atteintes mixtes, simultanées, de l'encéphale et du foie. Il s'agit là d'ailleurs presque exclusivement d'atteintes virales. Depuis une dizaine d'années déjà, surtout après les travaux américains de 1942-44, on sait que la pénétration d'un virus dans l'organisme se traduit d'abord par une septicémie, puis secondairement par une localisation élective sur certains tissus, et en particulier :

— les poumons

— *le foie*

— *le système nerveux*

— le tissu lymphoïde

nous retiendrons particulièrement les atteintes simultanées des tissus hépatiques et nerveux, les associations d'encéphalite et d'hépatite.

Toute atteinte virale provoque une altération hépatique qu'accuse parfois une perturbation des épreuves fonctionnelles, mais que confirme toujours la ponction-biopsie.

a) *les encéphalites virales* n'échappent pas à ce fait, et la constatation d'une insuffisance hépatique plus ou moins discrète au cours de telles atteintes de l'encéphale n'autorise pas de toute évidence le diagnostic de coma hépatique.

b) D'autre part, le ou les virus de l'hépatite, ne se contentent pas d'une spécifité tissulaire apparente, mais débordent également vers d'autres tissus. Les atteintes neurologiques frustres des formes de début sont bien connues et il n'est pas

rare non plus de voir des formes nerveuses plus sévères.

Cependant, dans tous ces cas où les signes encéphalitiques sont consécutifs à une atteinte hépatique aiguë, il semble s'agir moins d'un retentissement de l'insuffisance hépatique sur le tissu nerveux, que d'une atteinte mixte, infectieuse, du foie et de l'encéphale, d'une *pathologie de débordement* au cours de l'association d'une hépatite à une méningo-encéphalite. Or, comme c'est surtout ce retentissement de l'insuffisance hépatique sur l'encéphale que nous considérons comme la définition la plus pure du coma hépatique, nous axerons donc notre étude principalement sur l'épisode comateux survenant au cours des affections hépatiques chroniques.

B) *L'atteinte hépatique est chronique :* Le coma survient au cours des insuffisances hépatiques chroniques, dans les cas de cirrhoses, le plus souvent. Là encore, il est parfois possible d'invoquer une atteinte mixte, l'onde évolutive hépatique étant souvent imputée à un virus de rencontre, qui lui aussi peut diffuser.

Mais ce dernier fait doit être peu courant, et à ce stade chronique, comme nous le verrons plus loin, ce sont les perturbations métaboliques qui dominent, l'épisode comateux apparaissant fatalement comme un coma nutritionnel — dans toute l'acception du terme — et non plus infectieux.

Dans ce cas, en reprenant un vieux terme de Lemièrre, il y a « association d'une insuffisance hépatique et d'une méningo-encéphalose ».

En tout état de cause, il apparait que deux groupes de faits peuvent conditionner le coma hépatique :

a) Une atteinte infectieuse, en règle à virus, atteinte mixte responsable de l'encéphalite et de l'hépatite.

b) Une retentissement de l'insuffisance hépatique sur l'encéphale, retentissement proboblement métabolique, pouvant survenir au cours des hépatites aiguës — la présence du virus vient brouiller les faits — mais qu'il est surtout plus aisé d'étudier au cours des insuffisances hépatiques chroniques.

Notre travail porte particulièrement sur l'accident comateux survenant au cours de la poussée évolutive, d'une hépatite scléreuse, d'une cirrhose.

ETUDE CLINIQUE DU COMA HEPATIQUE

L'intérêt pratique dont l'on a entouré l'étude des manifestations comateuses des grandes insuffisances hépatiques n'a été que sporadique et justifie dans une certaine mesure la rareté des descriptions cliniques.

Cependant lors du dernier congrès relatif à l'insuffisance hépatique, tenu en 1937, où il fait état des communications de Cornil, Paillas et Roger, l'accord s'est réalisé sur l'existence de deux formes cliniques majeures de coma hépatique :

1. — le coma hépato-rénal

2. — le coma acidosique.

— *Le coma hépato-renal :* qui se caractérise par toute une série d'accidents divers comme la précession de troubles digestifs, l'instauration progressive des symptômes nerveux, en particulier le rythme respiratoire de Cheynes-Stockes, la fétidité de l'haleine et les signes d'altération rénale : albuminurie, cylindrurie, hyperazotémie et baisse de la réserve alcaline.

— *Le coma acidosique* simule le coma diabétique par le caractère de son installation se tra-

duisant par de la lassitude et de la somnolence, compliquées même en phase de coma par l'apparition d'une respiration de Küssmaul et d'une odeur acétonique de l'haleine.

Toutefois il ne s'accompagne ni de glycosurie ni d'hyperglycémie.

On admet qu'il est consécutif à une acidocétose dont on décèle l'existence par le dosage de l'acétone et de l'acide diacétique dans les urines. Malgré la lueur jetée sur la question par les récents travaux des auteurs anglais et américains et les enseignements tirés des observations recueillies dans le service de notre maître, nous pensons pouvoir conclure à l'impossibilité pratique actuelle d'effectuer un relevé clinique précis de tout le cycle des manifestations de l'insuffisance hépatique comateuse.

En conséquence, nous nous bornerons à en esquisser une étude d'ensemble, dont nous allons nous efforcer cependant de schématiser les résultats quelque peu sommaires de la manière suivante :

a) *Une phase d'alarme* : ce stade groupe un certain nombre d'éléments d'ordre nerveux que Noël Fiessinger a minutieusement décrits :

Ce sont des troubles du caractère à type dépressif, de l'asthénie, de l'indifférence, de l« l'apathie avec indifférence affective », des troubles amnésiques, de la somnolence et du ralentissement de l'idéation. Puis apparaissent de courtes phases d'excitation avec du subdélire, de la confusion mentale, de la désorientation, de l'agitation, de la léthargie et des hallucinations.

Tous ces désordres mentaux ou organiques dans les premiers temps de leur installation ont pour caractère d'être épisodiques, fugaces, de céder parfois à une débâcle urinaire et d'apparaître à d'autres moments après un écart alimentaire ou même une ponction d'ascite.

A cette période d'alarme succède un état de coma dont le caractère s'avère nettement hépatique.

b) *La phase de coma :* son installation peut être soudaine ou progressive.

Le tableau est le plus souvent frustre, affectant parfois la simple allure d'une somnolence de plus en plus accusée. Le malade paraît s'enfoncer progressivement dans son lit.

En général, la somnolence fait bientôt place à une torpeur invincible qui aboutit rapidement au coma.

Le coma est profond mais entrecoupé de phases d'agitation avec plaintes inarticulées, battements de paupières et contractures toniques des membres. L'inconscience est totale. Les pupilles sont fortement dilatées et réagissent à la lumière.

A un examen rapide la respiration ample et profonde, non stertoreuse, rappelle celle des coma diabétiques. Cependant on s'aperçoit bien vite qu'elle est inégale, sujette à des variations d'intensité ne présentant pourtant pas la régularité d'un rythme de Cheynes-Stockes typique.

L'amplitude respiratoire influe sur le tableau clinique du coma. Ainsi, quand elle est forte, le

malade s'agite, ses paupières battent, et l'on voit apparaître des spasmes toniques des membres réalisant une contracture en extension qu'il est difficile de vaincre.

Tout au contraire, le coma paraît plus profond, les yeux se ferment lorsque cette amplitude est plus faible.

Il ne s'accompagne pas de signes de lésions neurologiques en foyer. Les réflexes ostéo-tendineux sont le plus souvent exagérés tout en conservant leur symétrie, et les réflexes cutanés plantaires se font en flexion des deux côtés. Les extrémités sont froides, animées de mouvements rappelant la carphologie ou de tremblements légers.

D'autre part, on ne retrouve aucun signe méningé à l'examen qui ne révèle ni raideur de la nuque, et ni douleurs de la tête à la mobilisation. Selon Fiessinger, il existe parfois un syndrome méningé frustre. L'haleine présente une odeur spéciale, que Humbler a appelée « la fétidité hépatique ». L'hypothermie est la règle.

Les bruits du cœur s'affaiblissent progressivement alors que la tension s'effondre.

On peut également constater une rétention d'urine.

Le tableau est polymorphe, en raison de la variabilité de l'état antérieur du sujet. Cependant, les signes terminaux des grandes insuffisances hépatiques dominent la symptomatologie :

La teinte subictérique de la face va en s'accentuant, des hématèses se produisent, un purpura

cutané apparaît; la peau reste sèche et froide, les lèvres excoriées; enfin le regard est hébété, anxieux. Parfois, on retrouve des signes nerveux d'accompagnement telles que paralysies flasques, contractures ou même trépidation épileptoïde.

c) *Evolution :* En principe, le tableau clinique n'est nullement modifié par la thérapeutique habituelle.

Le coma devient de plus en plus profond. En même temps le syndrome hémorragique précise l'état dramatique du sujet : le purpura s'accentue, des ecchymoses apparaissent.

La mort ne tarde pas à survenir : le malade s'éteint dans son lit sans avoir repris connaissance.

LABORATOIRE ET COMA HEPATIQUE

En matière de coma hépatique, la clinique fait autorité et prend normalement le pas sur le laboratoire.

En effet, la complexité des épreuves de laboratoire, leur caractère relativement hépatique et leur multiplicité enfin, ont soulevé diverses critiques dont l'effet essentiel s'est traduit par une prééminence de la clinique, circonscrivant le champ des directives dévolu à l'exploration fonctionnelle.

Beaucoup d'auteurs insistent, avec J.L. Switzer, F. Steigman, J. de la Huerga et F. Schaffner, sur le fait qu'aucune différence n'a été enregistrée entre les résultats des tests hépatiques relatifs à des cas se terminant par le décès ou suivis de guérison. Toutefois, il faut bien reconnaître que de toute évidence les examens de laboratoire n'offrent pas la même valeur, la même importance, la même signification, quoique l'exploration fonctionnelle bien conduite fournisse des indications utiles à l'orientation d'une thérapeutique et à l'établissement d'un pronostic.

Aussi, dans les manifestations de l'insuffisance hépatique comateuse on attachera une importance

accrue à certains examens bio-chimiques énumérés ci-après :

— Taux de protéines

— Dosage des esters de cholesterol

— Réactions de floculations

— à la céphaline-cholesterol

— au thymol

A) *Le cholestérol au cours du coma hépatique.*

Pour Thannhauser et Epstein « la signature de l'insuffisance hépatique nous est donnée par une estérification défectueuse que traduit l'effondrement du rapport esters de cholestérol sur cholesterol total ».

Abdler et Lhimel rapportent vingt quatre observations de malades présentant des coma hépatiques avec baisse de cholesterol total et estérifié.

Fauvert D. dans sa thèse (Paris 1942), en citant les observations de Thannhauser et Schaler, d'Epstein, d'Abdler et Lhimmel, signale également quelques cas de coma hépatiques avec effondrement des esters et les fait correspondre à une destruction à peu près totale du parenchyme hépatique.

Cependant Chabrol, élargissant le champ de ses déductions, estime que « le problème déborde le territoire de la glande hépatique. Si la courbe de ce rapport éclaire par sa chute ou son redressement le pronostic des affections du foie, ce n'est que d'une manière indirecte en nous donnant le

reflet des manifestations humorales ou tissulaires qui gravitent aux côtés de la tare hépatique ».

Il insite également sur l'inconstance de l'effondrement de ce rapport d'estérification au cours des insuffisances hépatiques accompagnées de coma :

« chez ces malades qui présentent depuis plusieurs jours des hémorragies multiples, de l'hypothermie, une somnolence profonde et dont la torpeur devait aboutir quelques heures plus tard au coma...., le rapport d'estérification s'est révélé normal et ce fait est d'autant plus remarquable qu'à la même heure nous avions pu noter une baisse non moins expressive des acides gras saturés ».

En général, les observations recueillies dans le service montrent qu'il existe toujours une baisse du cholestérol total et un fléchissement certain du rapport d'estérification.

B) *Le taux des protéines :* Les différentes étapes de sa recherche systématique se traduisent par un abaissement du chiffre total qui s'effondre surtout au détriment des albumines et par un renversement du rapport souvent inférieur à un.

C) *Les tests de floculation :* Ils conservent un intérêt pratique déterminant, plus sensible principalement au cours de la réaction à la Céphaline-cholestérol et de la réaction au thymol auxquelles nous ferons le plus souvent appel.

A ce titre, le test de Hanger est anormal dans un très grand nombre de cas, alors que le pour-

centage de réactions au thymol perturbées reste très réduit (17 % pour les américains).

Toutes ces investigations procèdent essentiellement des fonctions anormales des cellules hépatiques de régénération.

D'autre part, au cours des grandes insuffisances hépatiques, Popper et ses collaborateurs pensent que un test de Hanger positif associé à une réaction basse au thymol peut être considéré comme un très mauvais signe de pronostic.

D) *L'électrophorèse* nous permet de dresser un tableau des fractions protidiques ou plasma sanguin au cours de l'évolution de l'état comateux. Nos retrouvons le profil caractéristique des cirrhoses avec surtout les ondes Bêta, Gamma.

E) *La Polypeptidorachie :* les travaux de Fiessinger ont attiré l'attention des cliniciens sur l'augmentation du taux des polypeptides dans le liquide céphalo-rachidien au cours du coma hépatique.

Ce taux est très variable et dépasse le plus souvent 15 mgr (40 mgr dans une observation de N. Fiessinger).

ETIO-PATHOGENIE

La progression irrémédiable des grandes insuffisances hépatiques est parfois accentuée par l'apparition brutale ou modérée d'un état comateux dont les causes originaires profondes associent à une certaine incidence thérapeutique un intérêt pathogénique essentiel.

A cet égard, les communications de Fiessinger et de Chabrol nous permettent d'exposer clairement l'important chapitre de ces causes infectieuses.

A) *Les causes infectieuses* : A ce stade, il convient d'opérer une première discrimination :

1. — *Les causes apparentes* : Elles groupent tout le cycle des infections habituelles (grippe, pneumopathies aiguës, infections cutanées...) mais n'offrent qu'un intérêt épisodique, de par leur évidence même.

2. — *Les causes inapparentes* : C'est à Noël Fiessinger que revient le mérite d'avoir imposé et éclairci ce merveilleux chapitre de la traversée inapparente des bacteries, que Nicoll avait déjà entrevu. Ses travaux, exposés dans son ouvrage sur « la physiopathologie des traversées chimiques

et bactériennes dans l'organisme », démontrent nettement que la pathologie apparente est doublée par les infections inapparentes ».

A cet égard, les recherches, effectuées à titre expérimental, sous l'impulsion de Fiessinger et R. Cattan, révèlent que « lorsqu'on injecte par voie veineuse un microbe non pathogène, il est éliminé par les voies biliaires et urinaires avec une extrême rapidité.

Ce rejet par les émonctoires ne va pas sans altérer l'état histologique des parenchymes et c'est un point sur lequel nous avons beaucoup insisté en décrivant *les hépatites d'élimination.*

Deux expériences typiques le prouvent :

Expérience N° 26.

Chienne P. 20 kilogr. Injection de 15 cmc de B. mésentéricus dans la veine jugulaire.

Biopsies hépatiques pratiquées : vingt minutes après l'injection : Cellules de Küpffer un peu tuméfiées, cellules hépatiques relativement peu altérées. Quelques ilôts de dégénérescence homogène de ces cellules hépatiques au voisinage immédiat de l'espace porte.

Une heure après l'injection :étendue beaucoup plus grande de la dégénérescence périportale. Présence de leucocytes nombreux dans les sinusoïdes. Tuméfaction nette de la cellule de Küppfer.

Une heure et demie après l'injection : Dans l'espace porte, infiltration considérable de polynucléaires, autour de l'espace porte, homogéinisation

de la cellule. Nombreux aspects de dégénérescence graisseuse. Densification considérable des cellules. Le centre du lobule est relativement peu altéré.

Tuméfaction considérable des cellules de Küpffer avec macrophagie leucocytaire.

Dans une autre expérience, les biopsies furent pratiquées non pas immédiatement, mais vingt quatre heures et quinze jours après l'injection microbienne.

Expérience N° 28.

Chien P. 15 kilogr., le 18 mai : injection de 10 cmc d'une émulsion de B. mésentéricus dans la veine jugulaire.

Le 19 mai : anesthésie : éther-laparatomie. Biopsie hépatique : Thromboses biliaires nettes dans les canulicules biliaires. Images d'homogénisation vacuolaire, avec, en certains points désintégration de la travée, cellules de Küpffer tuméfiées, surchargées en pigments.

Nombreuses images de macrophagie leucocytaire.

Le 3 Juin : Deuxième biopsie hépatique, foie absolument normal.

Ce qu'il y a d'anormal dans le cas du microbe non pathogène, c'est que cette lésion locale n'a pas de lendemain. Ces faits semblent prouver — et c'est notre conclusion — que les microbes qui ne sont pas doués de pouvoir pathogène traversent l'organisme avec une extrême rapidité en le lésant qu'il n'y a pas de pathogénéité générale, mais une

pathogénéité locale, que seule l'expérimentation démontre, et que le médecin connaît, car il observe de nombreuses hépatites, de nombreuses néphrites dans la convalescence des infections à peine décelables. Ceci prouve qu'il existe en pathologie courante des traversées qui ne rentrent pas dans le cadre des traversées pathologiques, et durant lesquelles la cellule de Küpffer et le système réticulo-endothélial jouent un rôle important, de même ordre que celui de la fixation des particules inanimées ».

Dans le cadre de cette pathologie inapparente, les germes intestinaux et les virus de rencontre jouent un rôle de premier plan.

a) *Les germes intestinaux :* le rôle des « germes intestinaux mystérieux », jadis entrevu par les pathogénistes du foie, avait été rèlégué dans l'oubli par la conception des infections biliaires descendantes. Mais l'institution de la mycothérapie, sous l'impulsion de E. Chabrol, redonne au retentissement infectieux de l'intestin sur le foie une place prépondérante.

C'est ainsi que « la bienfaisante action freinatrice » de la pénicilline sur cette flore microbienne intestinale oriente l'attention des chercheurs vers le domaine bactériologique, si riche en enseignements. Cependant, les quelques échecs justiciables de la penicillothérapie, et rapportés par Chabrol, ont incité le clinicien à centrer ses espoirs en l'antibiothérapie sur un tout autre objet.

b) *Les virus de rencontre :* Toujours à la suite des travaux de Chabrol, la pathologie hépatique

d'origine virale a conquis d'emblée l'actualité médicale. D'autre part, la notion de virus, avec ses caractères d'inapparence nettement établis par Noël Fiessinger alliée au bouleversement de bien des conceptions doctrinales, nous fait assister, selon le mot de Chabrol, « à l'éclosion d'une pathologie éphémère de superposition dont le clivage mérite de retenir l'attention du clinicien ».

La conception de virus de rencontre, agissant incidemment sur le cours des affections hépatiques chroniques, justifierait de prime abord les échecs de la pénicillothérapie, accréditant de la sorte les espérances que l'auréomycine a suscité chez nombre de médecins.

b) *Les causes toxiques :* les intoxications interviennent d'une façon déterminante dans l'apparition de l'accident comateux au cours de l'insuffisance hépatique.

1. — *Intoxication exogène digestive* engendrée par une ingestion alimentaire toxique :

— viandes de conserves, coquillages, œufs, graisses, fraises, boissons alcooliques.

2. — *Intoxication autogène digestive :* indigestion, embarras gastrique.

Les recherches de Noël Fiessinger ont mis en lumière la nécessité impérieuse, chez ces décompensés, d'éviter une alimentation riche en protides.

3. — *Intoxications hétérogènes :* Elles compromettent l'intégrité fonctionnelle du foie dont la cellule hépatique s'avère très fragile, particulièrement au cours de sa fonction d'épuration. Ces

intoxications hétérogènes innombrables peuvent se départager en 2 groupes principaux :

a) *Les anesthésiques :* surtout les inhalations de chloroforme.

b) *Les médications hépato-toxiques :*

— Mercure, Bismuth, Or

— Tétrachlorure de Carbone

— Phosphore

— Auréomycine

Nous retiendrons surtout dans ce cadre des intoxications hétérogènes, les effets de l'administration de l'auréomycine au cours de la grande insuffisance hépatique. Cette hépatotoxicité qui se traduit par des altérations cellulaires hépatiques (une surchage graisseuse et parfois nécrose) et des modifications des tests fonctionnels a été signalée par Lepper, Wolfe, Zimmerman et Caldwell. Blanchon P. rapporte cinq observations constatant l'apparition de lésions sous l'empire de doses excessives d'auréomycine.

Cependant Philips R K. (dans le Brit Med. J1 1953 : hépato-toxicité des antibiotiques) affirme que « malgré les observations expérimentales concluant à la toxicité de l'auréomycine... démontre son absence d'effet toxique envers le sang, les organes hématogènes, le cœur, le *foie* ».

Signalons toutefois, et ceci en accord avec la majorité des auteurs, la reversibilité de ces altérations hépatiques, survenant à la suite de doses mas-

sives d'auréomycine, lorsque le traitement est suspendu précocement.

Mais les doses thérapeutiques normales de cet antibiotique ne produisent pas de troubles similaires.

Aussi les faits cliniques, expérimentaux et thérapeutiques démontrent la nécessité de l'intégrité du foie dans le bon fonctionnement du système nerveux. Cependant, il convient de préciser la nature des facteurs par l'intermédiaire desquels agit la glande hépatique.

a) Pour Cornil il s'agissait éventuellement d'une carence protectrice, le foie malade n'arrêtant plus les produits toxiques d'origine digestive : « l'encéphalite expérimentale (fistule d'Eck) semble plaider dans ce sens et l'on pouvait alors incriminer le passage dans le torrent circulatoire, de guanidine, de polypeptides, substances eminemment neuro-toxiques ».

C'est Fiessinger qui signala le premier la polypeptidotoxie au cours des manifestations terminales de l'insuffisance hépatique. Les expériences entreprises dès 1926 avec H. R. Olivier et M. Herbain apportent la certitude du rôle du foie dans la polypeptilolyse et les preuves du syndrome polypeptidotoxique méningé. Les conclusions peuvent se décomposer sommairement de la sorte :

1°. — Pas d'états méningés toxiques sans polypeptidorachie.

2°. — « le taux des polypeptides rachidiens est l'expression numérique des aggravations et des améliorations cliniques.

3°. — existence de méningites toxiques avec polypeptidorachie en dehors de toute insuffisance hépatique : la polypeptidorachie est la traduction des processus cérébraux ou méningés, d'inflammation ou d'autolyse.

b) La rétention de produits toxiques secrétés par le foie a été invoquée. Ce que l'on sait du pouvoir neurotrope de la bile s'inscrit en faveur de cette hypothèse.

c) La nécessité des principes indispensables à l'intégrité fonctionnelle et anatomique du système nerveux et que ne secrète plus la glande hépatique en période de décompensation, les carences vitaminiques et les effets neurotrophiques du facteur A sur les éléments nerveux ont permis d'envisager ce mode d'action.

d) Plus récemment encore, l'acide glutamique a été proposé dans le traitement des insuffisances hépatiques terminales, modifiant ainsi les conceptions du coma hépatique, qui d'infectieux semble actuellement constituer plutôt la conséquence d'une perturbation métabolique profonde, dont la polypeptidémie de Fiessinger ne serait qu'un aspect particulier.

Enfin la thérapeutique par l'auréomycine ouvre une voie nouvelle aux recherches pathogéniques. Si sa rapidité d'action, douze à vingt quatre heures et deux heures dans un de nos cas, semble devoir écarter une action seulement antibiotique, elle permet, grâce aux caractères de processus enzymatique qu'elle présente, d'envisager, d'une façon précise et dans le cadre du dérèglement du métabolisme cellulaire, le rôle de réarmorçage de

chaines métaboliques perturbées, de réactions d'équilibre stoppées, ou alors une action directe, cellulaire, de remplacement, en particulier sur la cellule nerveuse.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

H..... Saïd, indigène de 49 ans, présentant à son entrée une cirrhose de Laënnec typique.

— par son origine : caviste à la trappe de Staoueli, il accuse en souriant une longue affection pour le muscat qui s'y prépare.

— par son aspect : abdomen énorme, retombant dans les flancs. Circulation collatérale et œdèmes des membres inférieurs.

— la rate débordant de 3 travers de doigts.

— foie palpable dans le creux épigastrique, seulement au cours des fortes inspirations, percutable sur 8 cm.

— les épreuves fonctionnels viennent confirmer l'insuffisance hépatique :

Cholestérol : 1,40

Protides totaux : 64. Serine : 43,5, Globuline : 20,5. rapport : 2,12.

Bile D. 10 mgr. inD. 2 mg.

F.N. G.R. 4.700.000 - G.B. 6800 équilibre normal.

Hanger ++ ++

Floculation ++ ++

Mac Lagan 50° vernes

Sels et pigments biliaires dans les urines

Galactosurie :		°/°°	par échantillon
0	125	traces	
1	90	4 gr	0,36
2	65	6 gr	0,39
3	75	2 gr	0,15
4	260	traces	

Sous l'influence d'un traitement par lipotropes et régime riche, et malgré quelques contacts avec le muscat, l'ascite se renouvelle peu et nécessite une ponction de 5 litres par mois environ.

Lorsque brusquement, un matin, nous le trouvons affalé dans son lit, ne reconnaissant personne, le regard plafonnant, agitant parfois un bras en quelques gestes vagues. Aucun signe neurologique de localisation.

Pas de température. Rien dans les jours précédents ne peut être retenu comme cause déclenchante de ce coma typique qui ne peut être pourtant qu'un coma hépatique.

Nous mettons immédiatement en train un traitement héroïque :

Auréomycine IV 200 mgr injectée en 2 minutes.

Plasma 250 cc.

Hépatrol 4 ampoules IM.

Perfusions poursuivies toute la journée sans beaucoup d'espoir.

On assiste le lendemain à une véritable résurrection : le faciès est meilleur, la physionomie est calme le malade répond nettement aux questions qu'on lui pose, avec sa loquacité habituelle de vieux buveur.

Nous poursuivons 24 heures le traitement IV, puis passons à l'auréomycine per os 2 grs par jour pendant 10 jours.

Le malade est toujours en meilleur état, parfaitement conscient. Son ascite n'a été nullement influencée par le coma. Seul le cholestérol est tombé à 1 gr. 08. Arrêt de l'auréomycine, des extraits hépatiques et du plasma.

Une semaine plus tard, malade fatigué, un peu désorienté, le lendemain, coma.

On reprend le traitement par voie IV, 24 h., puis on redonne l'auréomycine per os, tout s'arrange. Par prudence cette fois on continue pendant un mois l'auréomycine per os à raison de 0 gr 50 par jour.

Puis, notre buveur probablement trop étroitement sevré demande à sortir. Il revient chaque mois se faire ponctionner son ascite.

A l'une de ces visites, il est fatigué, un peu incohérent, accepte une nouvelle hospitalisation. Le lendemain, coma.

Comme la déglutition est conservée, traitement exclusif par auréomycine per os (2 grammes) reprise de la conscience en 24 heures, comme d'ha-

bitude. Et son histoire continue, toujours semblable. Nous avons appris à connaître, et lui également, les signes de menace, l'abattement, l'incohérence qui le rend revendicateur, l'enfoncement progressif dans l'oreiller qui indique la reprise de la cure d'auréomycine, celle-ci représente pour lui la même indication impérieuse que l'insuline pour un diabétique, bien que le coma n'en suive pas d'aussi près l'arrêt.

En trois ans d'hospitalisation, sans compter les épisodes d'obnubilation, que nous avons coupés à l'auréomycine, ce malade a présenté dans le service, où au cours de nouvelles hospitalisations urgentes, 7 coma.

Actuellement, son état n'a guère changé, ses séjours à l'hôpital sont plus longs, sous l'influence de cures discontinues d'auréomycine, il n'a plus présenté de coma depuis 1 an.

En résumé :

— le coma chaque fois est apparu sans signe infectieux ni intestinaux.

— le coma n'a entraîné aucune aggravation

— ni de l'état hépatique
— ni de l'ascite.

Le retour à la conscience a lieu chaque fois en 24 heures.

OBSERVATION N° 2

S..... Mohamed, 23 ans, entrant dans le service le 30-10-53 pour ictère.

Le début remonte à un mois et a été marqué par une asthénie progressive avec anorexie progressive, les urines diminuées de volume sont hautes en couleur. Il n'y a pas de température. L'ictère apparait 45 jours après. A son entrée l'ictère est intense, global, atteint les conjonctives et les muqueuses.

Les urines peu abondantes sont acajou et les selles sont décolorées.

Le foie déborde le rebord costal de 2 travers de doigts et mesure 12 cm, pas de rate.

Rien à signaler par ailleurs.

Le sujet, jardinier, bien nourri est fortement charpenté.

Le diagnostic clinique d'ictère par hépatite qui est alors posé est confirmé par les épreuves biologiques.

Malgré un cholestérol à 2,12.

Bil. D : 145 mgr. ind. 35 mgr.

Thymol 101° V. Floculation ++ ++

Hanger ++ ++

F.N. 4.3000.000 G.R., 12400 GB., P 24., C 32., M 17, lympho jeunes 37.

Sels et pigments biliaires dans les urines.

L'ictère paraissant banal, le sujet est mis au régime hypercarné et aux cholériticques salins.

Mais cinq jours après, l'état général change brusquement. Le malade est trouvé effondré dans son lit, obnubilé, refusant toute nutrition; dans la journée, aggravation. A la somnolence succède rapidement une torpeur invincible qui aboutit au coma.

Le coma est alors profond, l'inconscience totale et les pupilles fortement dilatées réagissent à la lumière.

La respiration devient ample, profonde, le rythme irrégulier parfois l'amplitude augmente, les paupières battent et les extrémités des membres sont animées de tremblements. Il n'existe pas de syndrome méningé.

Un purpura discret mais bien visible est apparu, une petite hématemèse et des filets de sang dans les selles traduisent une aggravation. L'ictère est plus foncé. Les urines sont noires. Le foie considérablement diminué, ne déborde plus le rebord costal, et ne mesure plus que 7 cm.

Le cholestérol est tombé à 1,28

Bil. D. : 155 mgr. in D : 35 mgr.

On institue une traitement avec :

Pénicilline 1000.000 u.

Hépatrol A inject 2 ampoules par jour

Méthionine 6 grs

3 jours après, devant l'absence d'effet le traitement est modifié :

Auréomycine per os 2 grs

Plasma : 250 cc 1 jour sur 2

K thrombyl

Insuline 10 u.

L'état général reste grave une semaine, puis s'améliore lentement. Les essais de lavages échouent (la sonde est rejetée par un duodénum intolérant) l'ictère déjaunit lentement, et le malade sort guéri 3 mois après son entrée.

Il s'agit donc d'une hépatite ictérigène aggravée, avec début d'atrophie hépatique et coma, dont l'évolution a été stoppée par l'auréomycine associée au plasma et aux hépato-protecteurs.

Cette thérapeutique, dont l'action sur le coma est évidente, n'a pas raccourci la durée de l'hépatite (1 mois 1-2).

OBSERVATION N° 3

L.M.... indigène de 23 ans, hospitalisé dans le service pour ascite.

Le début remonte à trois mois environ et s'est objectivé par :

— des accès de fièvre survenant tous les trois jours (Paludisme ?)

— une augmentation progressive du volume de son abdomen

— une semaine avant son entrée, le malade a présenté des vomissements, de la diarrhée, des œdèmes des membres inférieurs. Ces troubles sont survenus à la suite d'une abondante absorption d'eau.

Dans ces antécédents, un éthylisme important (deux à quatre litres de vin par jour), surtout depuis un an, est retrouvé chez ce jeune jardinier autrefois tempérant. Il n'a jamais présenté d'ictère.

A l'examen on note un subictère conjonctival; l'ascite est très importante, le foie n'est pas palpable, à la percussion il apparait nettement diminué de volume; la rate déborde le rebord costal de deux travers de doigt et donne le signe du glaçon; la circulation collatérale est de type porto cave inférieure. Il existe un œdème des membres inférieurs (œdème blanc, mou, gardant le godet), ainsi qu'un léger fébricule à 37°5, 38°.

Nous sommes en présence d'une ascite hépatique que confirment :

— la ponction : Rivalta négatif.

12 grammes d'albumine

— les urines : absence d'albumine, présence de sels et pigments biliaires.

— le sang : urée dont le taux est à 0,44

Bilirubine directe 40 mgr

Bilirubine indirecte 15 mgr

Taux de prothrombine : 39 %

Temps de Quick 21 secondes 6/10

Protéines : 61,5

Serines : 38

Globulines : 28,5

rapport S/G : 1,15

Cholestérol : 1,12

Thymol 24° vernes, Hanger ++++

Floculation +

Galactosurie :

0	160	0	0
1	70	24 gr	1,68
2	60	8 gr	0,48
3	110	traces	
4	810	0	0

Devant cette poussée d'insuffisance hépatique d'apparition récente, d'allure sévère, un traitement par extraits hépatiques, lipotropes, régime riche, est institué.

L'ascite se reconstitue rapidement malgré les ponctions; deux mois plus tard, l'état général est peu influencé. Un matin, on trouve le malade affalé dans son lit, ne répondant pas aux questions qu'on lui pose, peu aux excitations violentes. Il sombre progressivement dans un état de coma profond, flacide, sans signes neurologiques de loca-

lisation, la respiration est simple, mais sans rythme bien précis. Absence de fièvre. Les examens d'urgence demandés montrent une

urée à 0,40

glycémie à 0,98.

Il s'agit d'un coma hépatique, toute autre étiologie étant **improbable.**

Nous pratiquons par voie veineuse des injections de :

200 mgr d'auréomycine dans 10 cc de sérum salé,

1 gr de Vitascorbol

Deux heures plus tard, à notre grande surprise, le malade s'éveille.

Nous le voyons quelques instants après, assis et souriant, dévorer avec appétit le régime de l'Hôpital.

Pendant quelques jours tout va bien, puis il se plaint de vives douleurs abdominales, la fièvre apparait alors : 38°5, la formule numération est immédiatement demandée :

G.B. : 2.200.000 Hb : 85 %

G.B. : 28.000 92 polyn.

Une hématénèse de deux litres survient deux jours plus tard, se renouvelant le lendemain. L'ascite augmente rapidement de volume. Il semble que nous soyons en présence d'une thrombophlébi-

te portale, plutôt que d'une poussée d'insuffisance hépatique.

A de petites transfusions, prudentes, nous associons l'auréomycine intraveineuse, la thrombase per os.

L'hémathénèse se renouvelle encore une autre fois : le taux des globules rouges descend à 1.800.000.

Puis l'état général s'améliore, l'anémie se répare progressivement; l'ascite régresse lentement à la suite de petites ponctions répétées, prudentes. Six mois plus tard, le malade quitte le service, stabilisé.

Cette observation, d'une forme évolutive sévère, est surtout intéressante par l'action spectaculaire et quasi instantanée de l'auréomycine sur l'accident comateux.

THÉRAPEUTIQUE

Le coma hépatique, affection grave, au pronostic toujours réservé, présente un intérêt aigu et toujours d'actualité, car il pose encore le problème angoissant de son traitement.

Envisageons les thérapeutiques diverses proposées par les différents cliniciens qui se sont consacrés à son étude :

A) *Traitement de Fiessinger* : A l'appui de ses conclusions pathogéniques Noël Fiessinger propose l'emploi de glucose dans le traitement des manifestations terminales de l'insuffisance hépatique. C'est sur ces considérations thérapeutiques que s'achève son article sur les méningites polypeptidotoxiques.

« Je vous ai signalé que les syndromes polypeptidiques des cirrhoses étaient des phénomènes terminaux, généralement suivis d'une mort rapide. Cependant, l'évolution peut ne pas être fatale, comme en témoigne l'histoire de certains de nos malades, il faut donc en tenter le traitement.

Ce traitement, nous le trouvons indiqué clairement par une expérience de physiologie courante lorsqu'on fait à un chien une fistule d'Eck, on donne à ce chien de la viande, en quantité suffi-

sante, on constate dans les heures qui suivent, que l'animal tombe dans un état de torpeur, son train de derrière cède, la tête se penche sur le côté, il devient indifférent et se couche sur le flanc. Faisons-lui, alors, par voie veineuse, une injection hypertonique glucosée : l'animal se relève et récupère instantanément un habitus normal.

Il s'agit d'un syndrome toxique d'origine protidique, car le taux glycémique est presque normal. Le glucose corrige cet état toxique. Cette intoxication par la viande quoique ne relevant pas nettement de polypeptides, d'après nos constatations personnelles, dicte néanmoins notre attitude.

Transposons cette expérience chez l'homme : avons-nous affaire à des accidents toxiques semblables, spontanés ou déterminés, donnons aux malades du glucose : soit sous la forme de goutte à goutte rectal, quoique cette méthode soit difficile à appliquer au cirrhotique qui présente de l'hypertension portale et résorbe mal son eau intestinale, soit sous forme de goutte à goutte veineux hypertonique, au perfuseur de Henry, Jouvelet, H. Benard. Nous pourrons obtenir de bons résultats, c'est en tout cas, la seule façon de les obtenir.

Mais en plus de cette expérience, ce que nous venons d'étudier avec les polypeptides nous incite à éviter chez les hépatiques en décompensation fonctionnelle (cirrhoses, ictères graves, hépatites dégénératives) une alimentation riche en protides (viandes, poissons, œufs, fromages), et à employer le glucose comme aliment compensateur ».

Les injections de glucose, préconisées par

Fiessinger, constituent donc l'acte princeps de tout médecin devant un coma hépatique.

B) *Traitements Américains* : Exposons dans leurs grandes lignes les différentes études du traitement que Karl et ses collaborateurs se sont efforcés de mettre au point en ce qui concerne le coma hépatique :

1. — Injection intraveineuse de glucose associée à la voie parentérale.

2. — Administration d'auréomycine par tubage gastrique à la dose journalière de un gramme, dans le but de lutter, d'une façon élargie, contre les infections d'une part et de l'autre contre l'établissement progressif d'une nécrose hépatique (cette posologie n'engendre pas d'infiltration graisseuse).

3. — Vitaminothérapie : C. B et surtout K.

4. — Opothérapie hépatique : injectable.

— extraits de foie cru à dose croissante par voie veineuse,

— ou extraits de foie cru ordinaires par voie intramusculaire.

5. — Transfusions, pour lutter contre anémie, associées à Vitamine B 12.

Régime enfin.

C) *L'acide L (+) glutamique et ses sels solubles dans le traitement du coma d'origine hépatique :*

P. Harvier et Marcel Perrault dans le numéro de décembre 1953 de la Revue du Praticien analysent les travaux anglo-saxons relatifs à l'utilisation de l'acide L (+) glutamique au cours des formes comateuses de l'insuffisance. Voici rapportés « in extenso » leurs pertinentes conclusions en la matière :

« On sait, dit J.M. Washe à qui revient le mérite de la communication principale, combien demeurent obscures les perturbations biochimiques basales du coma hépatique. Cependant l'auteur lui-même, en 1931, a émis l'hypothèse d'une perturbation de l'utilisation par le cerveau de l'acide glutamique, d'autant que dans certains cas on peut mettre en évidence dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien de la méthionine sulfoxide qui se comporte comme un antimétabolite de l'acide glutamique.

L'acide L (+) glutamique, de la série biogène, est, on le sait, le seul amino-acide oxydé directement par le cerveau. Il est désaminé pour entrer sous forme d'acide alpha-cetoglutarique dans le cycle de Krebs, s'associant ainsi au métabolisme de l'ammoniaque, qu'il contribue à masquer. Pour Weill Malherbe ce rôle dans le contrôle de l'ammoniaque cellulaire est très important, se jouant subtilement sur interéactions des trois réactions enzymatiques de désamination, transamination, amidation.

L'acide L (+) glutamique est également essentiel pour la synthèse de l'acéthychloline et pour le transport de cations dans le cerveau, le rein, et probablement les autres tissus.

En considérant ce rôle important de l'acide L (+) glutamique à la fois dans le cerveau et le tissu hépatique vis-à-vis de l'amoniaque qui est peut-être un des toxiques ou le toxique en cause dans le coma hépatique, l'auteur décida de traiter ce dernier par l'acide glutamique injectable sous forme de glutamate de soude (23 gr par voie veineuse).

Dans trois observations, le succès fut complet, rapide, évident.

Cependant, malgré l'hypothèse de départ qui parait plausible, l'auteur écrit consciencieusement que le mode d'action de l'acide glutamique n'est pas clair.

La technique est très simple : 20 gr per os sous forme de poudre, par exemple, qu'on peut mettre en suspension dans un julep et administrer au besoin par une sonde, si le malade est tout à fait inconscient. On peut l'administrer par voie veineuse, si on le doit, si l'état est grave ou si le patient reçoit des résines cationiques capables d'entraver l'absorption de l'acide glutamique. On recourra alors à une injection intraveineuse de 500 cc de sérum sucré à 5 % de glucose dans lequel on aura dissous 23 gr de glutamate de soude qui correspondent à 20 gr d'acide glutamique, on peut remarquer :

1°. Que ces chiffres ne sont pas obligatoires on peut certainement donner davantage d'acide glutamique per os, si besoin est.

2°. Que la quantité de sodium administrée est considérable, correspondant à 130 mg, et qu'il vaut mieux recourir à un autre sel soluble, par

exemple au glutamate de calcium qui existe dans le commerce sous forme d'ampoules de 10 cc à 10 %.

3°. Qu'il serait sans doute bien intéressant de mettre ce traitement en œuvre sans attendre le coma, et sans doute le potentialiser par l'adjonction de vitamine B6, dont l'intervention dans les transaminations est bien connue ».

Et l'auteur termine ainsi :

« Pour nous, qui accepterions à la rigueur de pouvoir agir sans comprendre, il demeure un moyen simple, non dangereux, et qui paraît bien efficace de traiter un état dramatique : le coma hépatique, qu'on a jusqu'ici beaucoup étudié, très peu compris, jamais guéri ».

E) *La Cortisone et l'A.C.T.H. dans le coma hépatique* : Tout récemment, M. Cachin et J. Heurtematte, dans la Revue du Praticien du 21 Avril 1954, ont émis quelques opinions sur l'utilisation de la cortisone et de l'A.C.T.H.

« Il est encore difficile, disent-ils, de fixer de possibles indications de l'A.C.T.H. et de la Cortisone en pathologie hépatique, les observations sur ce sujet étant très fragmentaires, et l'action même de cette hormonothérapie sur la structure et les fonctions du foie restant insuffisamment élucidée...

S'il est encore prématuré de conclure (malgré l'enthousiasme de Zoeckler et Hegstrom, Helin et Evanstou) il paraît en tout cas indiqué d'employer l'A.C.T.H. et la cortisone dans les hépatites sévères qui ne répondent pas aux thérapeutiques habi-

tuelles. Mais pour éviter les réactions d'infections secondaires, ce traitement devra être associé aux antibiotiques ».

A notre sens cependant, cette association aux antibiotiques risque de compliquer singulièrement l'interprétation littérale des modes d'action spécifiques des différents agents thérapeutiques.

F) *Notre expérience de l'auréomycine dans le traitement du coma hépatique :*

Chabrol favorisa l'institution de la mycothérapie dans le domaine de la pathologie hépatique. Les succès de la médication de Flemming lui avaient fait entrevoir « le rôle des surinfections biotropiques d'origine digestive, qui se greffent sur les foies dégénérés et dont on trouve la signature dans les réactions inflammatoires de l'hépatite interstitielle, quelqu'en soit la cause ».

C'est lui qui dégagea le merveilleux effet de la pénicillo-thérapie sur un coma infectieux chez un cirrhotique œdémateux. En vingt quatre heures le malade était complétement réveillé et cinq jours plus tard « une remarquable diurèse l'avait presque totalement débarrassé de son hydropisie ». Les quelques échecs observés à la pénicilline et la vogue des théories virusiennes de rencontre orientèrent logiquement les espoirs vers l'antibiotique du germe méconnu, l'auréomycine.

A ce tire, l'auréomycine occupe, parmi les médicaments d'origine fongique actuellement utilisés, une place de choix, conditionnée par un ensemble de qualités prédominantes :

— son action remarquable par la voie buccale

— sa grande polyvalence qui se manifeste in vivo, non seulement à l'égard des germes gram-positifs et gram-négatifs, mais vis-à-vis de certaines *affections engendrées par des virus.*

— Quelle que soit la voie d'administration, l'auréomycine se signale, précocement dans la circulation. La barrière hépato-méningée est franchie à brève échéance et le liquide céphalo-rachidien charrie alors des principes thérapeutiques actifs dès la sixième heure consécutive à une injection intraveineuse.

L'élimination de l'auréomycine qui s'effectue en grande partie par voie rénale-maximum chez l'homme entre la deuxième et la huitième heure — est également assurée par la bile. Après injection intraveineuse chez le cobaye et le lapin, Santi et Scrembe ont mis en évidence, au niveau du foie et des voies biliaires, des concentrations assez élevées qui, contrairement à ce que l'on observe au niveau des autres viscères, ne font qu'augmenter au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la date d'injection. Tenant compte d'autre part de la capacité d'absorption de l'auréomycine par l'intestin, les mêmes auteurs en ont déduit l'existence d'un véritable cycle entero-hépatique : Eliminée par le foie, l'auréomycine serait réabsorbée par l'intestin, ce qui expliquerait la durée prolongée de son séjour dans l'organisme.

Si dans l'état actuel de l'expérience clinique, il n'est pas encore possible de fixer d'une façon très précise le rôle dévolu à l'auréomycine en hé-

pathologie, les résultats déjà enregistrés dans certaines affections hépatiques sont cependant dignes d'être mentionnés. L'étude d'ensemble réalisée par P. Blanchon et P. Fallot, dont nous nous inspirons nous permet de les résumer ainsi :

L'activité de l'auréomycine dans maintes affections d'étiologie virale devait logiquement en suggérer l'emploi dans les manifestations comateuses des insuffisances hépatiques chroniques. Cet antibiotique est aussi appelé à rendre d'appréciables services dont les formes aigues dont on sait l'évolution le plus souvent mortelle.

De nombreux auteurs et parmi eux Schaeffer et Coll, Schlenzig H.M. et Hectort J. Mc Neile, Chabrol et ses collaborateurs, Lebon, Fabregoule et Fourrier, ont éprouvé l'efficacité de l'auréomycinothérapie dans les affections hépatiques chroniques en particulier, action tout aussi décisive dans les hépatites fulgurantes selon Mennie.

Par quel processus l'auréomycine agit-elle dans ces affections hépatiques ?

1) *Action anti-infectieuse :* ses propriétés antibactériennes lui confèrent un pouvoir très net sur les surinfections digestives.

De même, son action détoxifiante sur la flore intestinale procéderait essentiellement de sa faculté d'inhibiter les processus de phosphorylation aérobie.

2) Les recherches de Stokstard et Jukes et les expérimentations de Calet C. et de ses collaborateurs montrent que l'auréomycine joue également un rôle comme *facteur de croissance.* Elle augmen-

te les stocks hépatiques et en particulier le potentiel vitaminique.

3) *Action sur le foie lui-même* : Selon Gyorgy P. et J. Stockes, l'auréomycine accroît l'efficacité de la thérapeutique préventive de la nécrose hépatique expérimentale. Lorsque ces altérations hépatiques existent déjà, cet antibiotique, d'après Sohier et ses collaborateurs, Baxter J.H. et H. Campbell, favorise notablement la rétrocession des lésions histologiques et des manifestations cliniques.

4) Enfin, *l'auréomycine amorce la diurèse* d'une façon remarquable, avec cependant une réussite variable.

Par ailleurs, de nombreuses publications attirent l'attention sur la possibilité d'accidents hépatiques toxiques au cours du traitement par l'auréomycine.

Après les travaux de Sborov, de Sutherland, Lepper et ses élèves ont rapporté des faits cliniques et expérimentaux précis sur les altérations du foie au cours de l'auréomycinothérapie. Blanchon P. reprenant la question montre :

— la rareté des faits rapportés (suivant les statistiques de Lepper).

— la fragilité préexistante du parenchyme hépatique qui favorisait le développement de l'action toxique.

Sa conclusion sur l'action nocive de l'auréomycine mérite d'être citée :

« Quelles que soient les restrictions qu'il faille

apporter à la notion de l'agressivité de l'auréomycine par le foie, qui n'a été constatée que dans des circonstances exceptionnelles, il n'en reste pas moins vraisemblable, sur la base des arguments cliniques et expérimentaux apportés par Lepper ainsi que les observations faites par d'autres auteurs (Sborov, Yesner et Kunkel, Gewin et Friou), que l'auréomycine, lorsqu'elle est administrée à des doses excessives et surtout lorsque l'on combine les voies d'introduction, buccale et intraveineuse, est capable de provoquer des altérations des cellules du foie...

Soulignons, en terminant, qu'il n'existe aucune preuve de l'action hépato-toxique de l'auréomycine lorsqu'elle est administrée per os aux doses thérapeutiques habituelles ».

Les doses que nous avons administrées par voie veineuse n'ont donné lieu à aucun phénomène toxique.

Nous pensons avec Mennie qu'il est utile d'insister sur la reversibilité des lésions cellulaires lorsque le traitement est suspendu précocement (dans le cas où les doses utilisées sont excessives).

Malgré la multiplicité et l'importance des études effectuées pour tenter d'élucider le mécanisme d'action de l'auréomycine au cours du coma hépatique, le problème est loin d'être résolu.

Il semble toutefois logique d'évoquer une action métabolique. L'auréomycine agit sur les enzymes cellulaires ainsi que l'ont avancé nombre d'auteurs avec Jimenez Dias C. Ce processus enzymatique soulève le problème des perturbations

métaboliques profondes que Noël Fiessinger avait posé avec la notion de polypeptidémie.

La rupture des processus biochimiques et la dissociation des chaines métaboliques ouvriraient sur le rôle actif de réamorçage rempli par l'auréomycine dans le déclenchement des fonctions vitales essentielles une perspective pleine de promesse.

C'est ainsi que l'auréomycinothérapie est susceptible d'orienter « la flore protéolytique » intestinale et d'élaborer du même coup les acides aminés dont le neurotripisme cellulaire est connu depuis Fiessinger.

En tout état de cause, il appartient au biochimiste de consolider ou de détruire cette conception, quoiqu'il demeure indiscutable que l'auréomycine représente dans l'état actuel de nos connaissances l'arme offensive la plus apte à juguler l'évolution autrefois inéxorable du coma hépatique.

INDICATIONS
DE L'AUREOMYCINOTHERAPIE

Instituée systématiquement, l'auréomycine agit elle sur les coma fébriles, sur les hépatites infectieuses suivies de coma ?

Mc Neile et Solomon rapportent trois cas de malades atteints d'hépatites infectieuses suraiguës, guéries après administration per os d'auréomycine à la dose de deux grammes par jour. Goldboom et Steigman font état d'une amélioration dans un cas aigu d'insuffisance hépatique comateuse.

L'injection de plasma et d'auréomycine par voie veineuse a permis à Sposito et Nava d'enregistrer deux cas de guérison d'atrophie jaune aiguë du foie, avec cependant adjonction de pénicilline.

Toutefois les observations de Chabrol, Cachera et d'un grand nombre d'auteurs, reconnaissent l'inefficacité de cette thérapeutique.

Il est actuellement admis que, malgré son action sur les infections secondaires, l'auréomycine n'exerce qu'une influence relative sur les coma fébriles et les hépatites infectieuses comateuses.

L'auréomycine n'est pleinement efficace que sur ces insuffisances hépatiques, chroniques, ces cirrhoses qui s'acheminent, sans température et progressivement, vers la somnolence, la torpeur, le coma.

Ce coma n'étant qu'une aggravation graduelle n'a pas de profil biologique caractérisé, en dehors d'un chiffre de cholestérol inférieur à un gramme vingt.

Les tests fonctionnels usités à ce jour, ne permettent pas de suivre et d'expliquer l'action de l'antibiotique.

On note cependant une action rapide de l'auréomycine provoquant un réveil au bout de douze à vingt quatre heures — deux heures parfois selon un cas cité — et une reprise abondante de la diurèse.

En tout état de cause, l'auréomycine, lorsqu'elle était bien tolérée, nous a paru opérer miraculeusement sur l'évolution du coma hépatique, un peu à l'instar de l'insuline sur l'épisode comateux diabétique.

CONCLUSIONS

Après une période clinique, suivie d'un démembrement nosologique paraissant actuellement terminé, le coma hépatique, jusque là mortel, aborde pour l'instant sa phase thérapeutique, bien qu'aucune base déterminante ne l'étaye encore suffisamment.

Si le sérum glucosé iso ou hypertonique demeure toujours le geste de première urgence, il convient cependant de retenir trois médications qui semblent devoir détourner cette évolution d'un terme considéré comme fatal :

— l'hormonothérapie

— l'acide L (+) glutamique

— les antibiotiques

1) *L'hormonothérapie* : nous sommes redevables à la cortisone et l'A.C.T.H. de quelques succès toutefois relativement rares, dans les cas d'hépatites avec atrophie suraiguë du foie. Mais leurs indications, encore confuses, et le danger même très net qu'elles présentent envers des malades ébranlés et toujours fragiles, rendent leur emploi **très délicat.**

2) *L'acide L (+) glutamique* : Grâce à une action thérapeutique certaine, il semble fournir la preuve que c'est un trouble métabolique qui constitue le « primum movens » du coma hépatique. Peu toxique, cette médication doit être tentée, ne serait-ce que pour en expérimenter l'efficacité, puisqu'il s'agit en fait d'une thérapeutique récente.

2) *Les antibiotiques :* L'usage de la pénicilline avec Chabrol, puis l'association pénicilline-streptomycine, ont permis d'enregistrer des succès déjà nombreux. Mais un intérêt tout particulier a été dévolu à l'auréomycine dont l'action énergique, alliée aux dangers indéniables qui en découlent, délimite par là même le champ de ses indications :

a) *Antibiotique puissant,* bien que sans pouvoir efficient réel sur les virus, elle stérilise en majeure partie les germes intestinaux et les infections surajoutées, mettant le malade à l'abri d'une pathologie de surcharge. En outre, elle possède dans certains cas une action directe lipotrope sur la cellule hépatique.

b) *Ses inconvénients,* qui se révèlent graduellement, sont loin d'être négligeables. C'est ainsi qu'en stérilisant une part importante des bactéries intestinales, en bouleversant leur équilibre sans les attaquer totalement, elle favorise la pullulation de certaines, cause majeure essentielle de ces dysentéries à staphylocoques d'évolution souvent mortelle.

En général, elle est fort mal tolérée par le tube digestif, son absorption « per os » s'avérant géné-

ratrice de gastrites et de vomissements particulièrement inopportuns dans ces cas où l'alimentation du malade constitue l'un des facteurs importants de la guérison.

Enfin, localement, elle semble avoir à certaines doses, dès qu'on dépasse deux grammes par jour par exemple, une action nécrotique sur la cellule hépatique, plus sensible encore si l'association des voies digestive et intraveineuse est réalisée.

En conséquence, il convient de dégager certaines indications qui se trouveraient être, pour le moment du moins, les suivantes :

— L'emploi de l'auréomycine ne se justifie qu'au cours des évolutions sévères des insuffisances hépatiques, comme le précoma ou le coma.

— Son action semble éminemment efficace dans le traitement du coma apyrétique. Toutefois, son utilisation au cours des hépatites graves à virus, lors même qu'elle n'influencerait pas leur évolution, s'avère des plus heureuses car elle constitue pour le malade une garantie des plus sérieuses contre toutes les causes accidentelles surajoutées.

— La dose active parait osciller entre 0,50 gramme et un gramme par jour et doit être injectée de préférence par voie veineuse en goutte à goutte diluée dans du sérum physiologique isotonique.

Enfin, en élargissant le cadre des recherches éventuelles sur ce chapitre, on pourrait avancer que l'auréomycine exerce non seulement une action antibiotique caractérisée dans le coma hépa-

tique, mais aussi une action enzymatique cellulaire directe intéressant notamment soit la cellule hépatique, soit les neurones.

Mais précisons de nouveau qu'il ne s'agit encore que d'hypothèses de travail toutes spéculatives que ne peuvent guère corroborer en l'objet les connaissances biochimiques actuelles.

BIBLIOGRAPHIE

BARETY. — Thèse de Paris, 1927.

BARUK et CAMUS. — C.R. Société de Biologie, 1934, t. 116 p, 27, 29 et 136.

BAXTER J.H. et H. CAMPBELL. — Effets de l'auréomycine sur les lésions rénales, les lipides hépatiques et la choline tissulaire en cas de carence en choline. (Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1952, 80, 3, p. 415-419).

BERNARD A. et PAGET M. — Le syndrome biochimique en pathologie hépatique, ses limites et ses perspectives. Acta Gastro-enterol Belg. 1950, 13, n° 1 25-27.

BLANCHON P. et P. FALLOT. — Quelques documents sur l'action de l'auréomycine au cours des affections du foie. (Suppl. Paris Méd. 1951, 4 p. 111).

BLANCHON P. — Les antibiotiques dans le traitement des maladies hépatiques et biliaires. (Les nouvelles Thér. 1951, 7 p. 7-12).

BLANCHON P. — L'auréomycine peut-elle avoir une action nocive sur le foie ? (Revue du Praticien 1952, suppl. n° 3, p. 83-86).

CACHERA. — Auréomycine dans le traitement des maladies du foie. Concours Médical 1952, 14, p. 1273.

CACHERA. — L'auréomycine dans la thérapeutique des affections du foie et des voies biliaires. Aquisit. Med. récentes 1952, p. 251-71.

CACHIN M. — Les hépatites à virus. Les Feuillets du Praticien 1953, n° 121.

CACHIN M. — Directives thérapeutiques. Vie Médicale, décembre 1953.

CALET C. R. RERAT, R. JACQUOT. — Action d'épargne des antibiotiques pour quelques vitamines du groupe B. (Revue Académie des Sciences 1953, 236 24, p. 2340).

CHABROL E. — Actualités cliniques et thérapeutiques de la pathologie du foie. Masson, Edit. Paris, 1950.

CHABROL E. — De l'apport des épreuves biologique au pronostic et au traitement des affections du foie. Vie Médicale Numéro Spécial de Juin 1952.

CHABROL E. P. BLANCHON et PELOU. — Etude du cholestérol en pathologie hépatique. Semaine des Hôpitaux de Paris. Sept. 1945.

CHABROL, GIRAULD, DELATTRE et B. HILLEMAND. — Action dissociée de l'Auréomycine et des antibiotiques dans la cure des cirrhoses du foie. (Acad. Nat. Méd. 18-12-51 in Presse Méd. 1952, 60, 1 p. 12).

CHABROL E. — La mycothérapie dans les affections du foie et des voies biliaires. (Rev. du Praticien 1952, 2, 10, p. 163-14).

CORNIL L. — Syndromes Nerveux des hépatiques. Congrès de Vichy 1937.

CORNIL-ROGER. — Syndromes neurologiques. Nutrition n°1, 1937.

CORNIL L. et J.E. PAILLAS. — Rôle du foie en neurologie. Les syndromes hépato-nerveux. Sce Médicale Pratique, Juin 1939, n° 6.

DECOURT J. BERTRAND L. et GUILLAUMIN C.O. — Le coma hépatique. Annales Médecine, 1946, 47, 130-151.

DECOURT J. GUILLEMAIN J. et GORIN R. — Ictère catarrhal aggravé. Etude du coma terminal B.M. Soc. Medec. Hôpit. Paris 26 Nov. 1943. N° 13. 14, 165-166.

DECOURT J. BERTRAND L. GUILLAUMIN C.O. et GUINER. — Ictère aigu apyrétique avec atrophie aiguë du foie. rôle de œdème cérébral dans la pathogénie du coma

hépatique. B.M. Soc. Med. Hôpit. Paris 11 Janvier 1946 n° 1-2, 33-37.

FABRE A. — Les relations pathogéniques des troubles nerveux. Delahaye Ed. Paris 880.

FABREGOULE M. — Aspects actuels du traitement des cirrhoses du foie. Semaine Actualités Med. Prat. Algérie, Janvier 1953, in Algérie Médicale 1953, 57, sup 3, p. 163-72.

FAUVERT D. — Le cholestérol estérifié, test d'insuffisance hépatique. Thèse Paris 1942.

FAUVERT R. — Orientation Médicale 1950, n° 3-8.

FAUVERT R. — Utilisation en clinique des tests d'explorations fonctionnelle du foie. Concours Médical 28 Juin 1952, n° 26.

FAUVERT R. et HARTMANN L. — Etude biologique et chimique de la réaction de Mac Lagan. Bullet. Ass. Et. physio-pathol. foie 1950, n° 13, 155-228.

FIESSINGER Noël. — Foie et système nerveux. Journal des praticiens 1938, 11 Juin.

FIESSINGER Noël. — Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes. Traversée inapparente, p. 270-272. Ed. Masson 1934.

FIESSINGER Noël. — Méningite polypeptidotoxique des cirrhoses (Syndromes et Maladies. 1942. Masson Edit). p. 105-122.

FIESSINGER N. et WALTER H. — L'insuffisance hépatique et l'asynergie fonctionnelle. Presse Médic. 1930, 38, 1677-1681.

FIESSINGER N. GUILLAIN G. MOLLARET P et DELAY J. — Sur un syndrome caractérisé par l'apparition d'une encephalite chronique à prédominance lenticulaire au cours d'une cirrhose hépato-splénique ictérigène. Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 16 déc. 1938 p. 1798.

FIESSINGER N. M. MICHAUX et M. HERBAIN. — Les troubles nerveux de la grande insuffisance hépatique. Es-

sai clinique et pathogénique. Méningites toxiques et polypeptidorachie. Revue de Médecine n° 10, dec. 1930, p. 819.

FIESSINGER N. Lucien CORNIL, Y. POURSINES et J. PAILLAS. — Les lésions encéphaliques consécutives à la fistule d'Eck. Annales d'anatomie pathologique n° 6, 1937.

FIESSINGER N et OLIVIER. — La grande insuffisance hépatique. Journal Médical Français 1934, p. 147-149.

FIESSINGER N. G. BOUDIN et C.M. LAUR. — Soc. Med. des Hôp. de Paris, 20 Mars 1936.

FIESSINGER N. — Le syndrome d'intoxication cérébro-méningée au cours des cirrhoses. Revue Belge des Sciences Médicales, t. III n° 4, Avril 1931.

GELMA E. — Troubles mentaux et affections du système nerveux liés à l'insuffisance de la cellule hépatique. (Strasb. Med. Janvier 1925).

GRAILLY. — Troubles nerveux de l'insuffisance hépatique (traité de Médecine, Ed. Masson, 1948).

GUILLAUMOT. — Cirrhose et polynévrite. Thèse de Lyon, 1906-1907.

GYORGY P. STOCKES. W. H. SMITH et H. GOLDBATT. — Etude concernant l'emploi de l'auréomycine dans les maladies hépatiques. Action de l'auréomycine sur la nécrose hépatique nutritionnelle, expérimentale. (Amer. J. Med. Sci. 1950, 220, 1 p. 6-11).

GOLDBLOOM R.S. et F. STEIGMAN. — Insuffisance hépatique traitée par l'auréomycine. (Gastro-entérol 1951, 18, p. 93 in JI. Amer. Med. Assoc. 1951, 147, 2 p. 188.

HARVIER P. et PERRAULT M. — L'acide glutamique et ses sels solubles dans le traitement du coma hépatique. Revue du Praticien Décembre 1953.

JIMENEZ-DIAZ. — El coma hépatico. Archives de Médecina cirurgia y espécialidadés. 6 Mai 1933. Madrid.

JIMENEZ-DIAZ. C. — Observations sur l'emploi des antibiotiques (Rev. Clin. Esp. 1952, 47, 3, p. 143-153.

JIMENEZ-DIAZ M. — Les antibiotiques (2° congrès int. Med. interne, Sept. 1952), in Presse Med 1953, 61, 33 p. 691.

JIMENEZ-DIAZ C. — Observations sur l'emploi d'antibiotiques. Effets nocifs : antagonisme et synergie; résistance et sensibilité, effets secondaires et emploi. Act. Med. Scand. 1953, 146, 1 p. 73-75.

KARL, HOWEL, HUTCHINSON, CATANZANO. — Coma hépatique et son traitement. Archives of internat Med. Chicago, 91. 2 Février 1953. p. 159-176.

KLIPPEL. — De l'insuffisance hépatique dans les maladies mentales. Archives de Médecine, Août 1892.

KLIPPEL-LHERMITTE. — La semaine Médicale, 8 Janvier 1908.

LEBON J. M. FABREGOULE A. EISENBETH et A. FOURRIER. — Stéatose hépatique maligne d'allule infectieuse. Efficacité de l'auréomycine. Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 23 Janvier 1953 in Bull 1953, 3, p. 73-77.

LEMASSON. — Coexistence de cirrhose alcoolique et de névrite périphérique. Thèse de Paris 1904.

LEPPER M.H. H.J. ZIMMERMAN. G. CARROLL. E.R. CADWELL. — Effets de doses massives d'auréomycine, de terramycine et de chloramphénicol sur le foie de la souris et du chien. (A.M.A. Arch. Internal Médecine 1951, 88. 3, p. 284-295).

LEPPER F. H. — Foie et Auréomycine. Arch. Int. Med. Sept. 1951. In Instantanés Méd. 1951, 23 p. 656.

LEPPER M.H. C.K. WOLFE. H.J. ZIMMERMAN. E.R. CADWELL. — Effet de doses massives d'auréomycine sur le foie humain. (A.M.A. Arch. of Intern. Med. 1951, 88, 3, p. 271-283).

LEVI-LEOPOLD. — Troubles mentaux d'origine hépatique. Arch. Gén. de Méd. 1896.

LEVI-LEOPOLD. — Thèse de Paris. 1896.

LHERMITTE et WENDELL S. MURCIE. — Presse Médicale n° 92, 16 Nov. 1929, p. 1495.

LHERMITTE et HALBERSTADT. — Archives générales de Médecine, 14 Août 1906.

MENNIE A.T. — Hépato-toxicité des antibiotiques. Brit. Med. JI. 1953, 4816, p. 938.

Mc. NEILE H.J. et C. SALOMON. — L'auréomycine dans l'hépatite aigue fulminante. Succès thérapeutique dans 3 cas. N.Y. State JI. of. Med. 1950, 50, 11 in Presse Med. 1951, 59, 25, p. 509.

PHILIPS R.K. — Hépato-toxicité des antibiotiques. Brit. Med. JI. 1953, 4816, p. 938.

POROT et FROMENT. — Cirrhose et polynévrite. Thèse de Lyon 1906-1907.

POST J. J.V. ROSE et S.M. SHORE. — Archives of internal. Médecine 1951, Juin n° 7. Action des injections intraveineuses d'albumine humaine pauvre en sels dans les cirrhoses hépatiques décompensées.

ROGER H. et J. MOUGES. — Troubles psycho-moteurs cortico-striés associés à une cirrhose hépatique. Soc. Med. Marseille, 10 Février 1932.

RUTENBURG et PINKES S. — Hépato-toxicité de l'auréomycine intraveineuse. New. Engl. J. Med. 1952, 247, 797 in Semana Médica 1953, 102, 15, p. 503-504.

SBOROV V.M. et D.A. SUTHERLAND. — Foie et auréomycine Gastroentérolog, Août 1951, in Instantanés Med. 1951, 23, p. 656.

SCHAEFFER. — Foie et système nerveux. Revue Médico-Chirurgicale. Maladie de foie. Mai-Juin 1935.

SCHLENZIG H.M. — L'auréomycinothérapie dans les lésions hépatiques. (Med. Monaste chir. 1953, 1 p. 40).

SOHIER A. F. BENAZET. J. CHASTEL. — Cirrhose vraisemblablement consécutive à une hépatite à ultra-virus. Rétrocession des manifestations cliniques et des lésions

histologiques après administration d'auréomycine et de terramycine. (Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris 1952, 32-33, p. 1169-78).

SUTHERLAND. J.D. MANN. B. GIGES. D. SELIGSON. — Effet de l'auréomycine sur le tissu graisseux hépatique et la fonction hépatique. (Proc. of. thè. Soc. Exp. Biol. et Med. 1951, 77, 3 p. 458-459).

SWITZER J.L. STEIGMAN F.J. de la HUERGA et E. SCHAFFNER — The American Journal, of digestive, diseases, Fort-Wayne, 19, 8 Août 1952, pp. 241-244. Sem. Hôp. Paris n° 90. 6 Déc. 1952.

SPOSITO M. et NAVA G. — Guérison de 2 cas d'atrophie jaune aigue du foie par du plasma et de l'auréomycine I.V.; Contrôle biopsique. (Minerva Médica 1951, 2, 77 p. 764-67).

THE LANCET. — 6 Juin 1953, p. 1134. Traitement de coma hépatique.

THIERS et VACHEZ. — Archives de Médecine. Juin 1932.

WALSHE J.M. — Actions de l'acide glutamique sur le coma de l'insuffisance hépatique. The Lancet, 30 Mai 1953, n° 6770, p. 1075-1077. Fiches Médicales n° 183. Juillet 1953.

YESNER R. et P. KUNKEL. — Observations préliminaires sur l'effet de l'auréomycine, de la terramycine, de la tibione, des combinés de tibione et de streptomycine et de la chloramycétine sur la morphologie du foie humain. (Yale J. Biol. a Med. 23, 299-304, 1951 in Zbl. f. dic. Ges. Tbkforsch. 1952, 60, 5-6- p. 348).

TABLE DES MATIERES

Pages

HISTORIQUE 23

CADRE NOSOLOGIQUE 27

ETUDE CLINIQUE DU COMA HEPATIQUE 31

LABORATOIRE ET COMA HEPATIQUE 37

ETIO-PATHOGENIE 41

OBSERVATIONS 51

THERAPEUTIQUE 63

INDICATIONS DE L'AUREOMYCINOTHERAPIE 75

CONCLUSIONS 77

BIBLIOGRAPHIE 81

Vu :

Le Président du Jury :

THIODET.

Le Doyen :

Ch. SARROUY.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 5 Juillet 1954.

Pour le Recteur de l'Académie,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

Ch. SARROUY.

ALGER
Imprimerie F. MICHAUD
3, Rue Clauzel
—
1954